

Studie: Transvaginale Cholecystektomie versus konventionell
laparoskopische Cholecystektomie

Studientyp: Randomisierte Doppelblindstudie

Laufzeit: seit: 2008 Status: abgeschlossen

Studienleitung: Prof. Dr. K. Gellert
Sana Klinikum Lichtenberg
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie

Dr. D. Borchert
Klinik für Allgemeine Chirurgie,
Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie
Universitätsklinikum des Saarlandes

D-66421 Homburg / Saar

Ehemals Sana-Klinikum

Studiendurchführung:

Herr M. Federlein
Sana Klinikum Lichtenberg
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie

Ansprechpartner: **M.Federlein**
Sana Klinikum Lichtenberg
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
10365 Berlin
Tel.: ++49-(0)30-5518-2363
Fax: ++49-(0)30-5518-2312
m.federlein@sana-kl.de

Ziel der Studie:

- Besseres postoperatives Ergebnis für Schmerzen und Wiederaufnahme von Aktivitäten
- geringere Rate an Wundinfektionen
- Reduzierung von Trokarhernien

Risiken: - möglicherweise erhöhte Rate von Darmperforationen

Einschlusskriterien: - symptomatische Cholezystolithiasis
- Patientenwunsch
- Fähigkeit zur Einwilligung und vorliegende Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien: - Verwachsungsbauch nach schweren Voroperationen
- Notfalleingriff
- akute Cholezystitis
- bekannte Choledocholithiasis
- Malignomverdacht
- Vaginale Infektion
- Ablehnung der obligaten präoperativen gynäkologischen Untersuchung
- Schwangerschaft
- Malignomverdacht
- sonographischer Hinweis auf Gallenblasenempyem oder -ruptur
- ASA IV
- Leber- oder Gerinnungsstörungen
- größere vorhergehende abdominelle Operationen

Studienablauf:

1. Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien
2. Aufklärungsgespräch und Einwilligungserklärung der Patientin (Patientin wird für beide Operationsverfahren aufgeklärt und vorbereitet)
3. Präoperative Erfassung vorbestehender Schmerzen, Lungenfunktionsprüfung und Messung der Cytokinaktivierung
4. Einleitung der Antibiose (standardisiert Cefuroxim und Clont)
5. Randomisierung im Operationsraum unter Narkose
6. Konventionelle laparoskopische oder transvaginale Cholezystektomie und Messung der intraoperativen Cytokinaktivierung
7. Steriler Verband und vaginaler Tampon (bei allen Patientinnen)
8. Lungenfunktionstest am ersten postoperativen Tag
9. Erste Nachuntersuchung am zweiten postoperativen Tag, Routinelabor, Routinesonographie und Lungenfunktionstest
10. Messung der postoperativen Cytokinaktivierung
11. Zweite Nachuntersuchung am 7. postoperativen Tag

Dokumentation prä- und postoperativer Komplikationen

Dokumentation intraoperativer Komplikationen im Operationsbericht

GIQOL Fragebögen; SF-36

Antrag auf Beratung durch die Ethikkommission zur Durchführung eines medizinisch-wissenschaftlichen Vorhabens, welches nicht die klinische Prüfung eines Arzneimittels beinhaltet

1. Titel der Studie	Transvaginale Cholecystektomie vs. konventionell laparoskopische Cholecystektomie
2. Ethikkommissions-Antragsnummer	<i>(wird von der EK vergeben)</i>
3. Entscheidungen anderer Ethikkommissionen in derselben Sache	
4. Gegenstand der Studie und ihre Ziele (Angabe der Hypothesen, getrennt in Haupt- und Sekundärhypothesen sowie Angabe der primären und sekundären Endpunkte)	Vergleich der transvaginal assistierten CCE zur konventionell laparoskopischen CCE. Untersucht werden Morbidität und Mortalität, Komplikationen, postoperative Schmerzen, Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Kosten, OP Dauer, Quality of Life (Kombination von Short Form-36 und Gastro Intestinal Quality of Life Fragebogen nach Prof. Eypasch, Köln (GIQOL) Anlage 5 u. 6). Langzeit Nachbeobachtung (>12 Monate): Inzidenz von Trokarhernien
5. Erläuterung der Bedeutung der Studie	Die transvaginal assistierte CCE ist eine neue Form der chirurgischen Therapie. Sie stellt eine eigenständige Therapieform dar und markiert gleichzeitig den Übergang von der laparoskopischen Chirurgie zur Chirurgie unter Nutzung natürlicher Körperöffnung (NOTES natural orifices transluminal endoscopic surgery). [1,2]
6. Welche der folgenden Bestimmungen finden Anwendung a. Medizinproduktegesetz – gemäß § 20 MPG (Gerät besitzt nicht die Konformitätserklärung oder diese liegt vor und es wird eine andere Indikation geprüft oder es werden zusätzlich invasive oder andere belastende Untersuchungen durchgeführt) oder – gemäß § 23 MPG? b. Strahlenschutzverordnung § 23 c. Röntgenverordnung § 28a d. Gentechnikgesetz e. Datenschutzgesetz	e) Anonymität der Daten muss gewährleistet werden. Pseudoanonymisierung mit Krankenhaus Fallnummer. Anlage 1: Stellungnahme Herr C. von Dewitz, LaGeSo, Berlin
7. Ggf.: Bezeichnung und Charakterisierung der Prüfprodukte (z.B. Geräte bei MPG-Studien; bitte Anlagen beifügen)	Die verwendeten Geräte gehören zum Standardequipment der laparoskopischen Chirurgie. Sowohl für die konventionell laparoskopische als auch für die transvaginal assistierte Cholecystektomie wird ein Standardsieb verwendet. Folgende Geräte werden im einzelnen verwendet. Olympus Lichtprojektor CLV-180, Exera Kamera, Lichtprojektor CLV-S40 mit Visera Kamera, Insufflator UHI-3,5 mm Videolaparoskop 30°, 10 mm Videolaparoskop 30° lange Version, Präparierzange lang, 5 mm atraumatischer Trokar Ethicon Excel, 12 mm atraumatischer Trokar lang Ethicon Excel, 5 mm Titanclippapplikator Ethicon, Präparierhaken und Dissektor 5 mm Aesculap

<p>8. Wesentliche Ergebnisse der vorklinischen Tests oder Gründe für die Nichtdurchführung derselben</p>	<p>Die präklinische Evaluierung des NOTES Konzeptes ist in vielen Tierversuchen durchgeführt worden. Die verwendeten Instrumente decken das Spektrum der starren und flexiblen Endoskopie ab. Es wurden transgastrale, transrektale, transcystische (durch die Harnblase) und andere Zugangsmethoden im Tierexperiment untersucht. Chirurgische Verfahren durch natürliche Körperöffnungen sind in der Neurochirurgie, der Unfallchirurgie, der HNO Medizin u.a. etabliert. Insbesondere die flexible Endoskopie hat durch die Tierversuche bisher keinen Vorschub erhalten. Vielversprechendere Ansätze wie transgastrale und transrektale intraabdominelle Operationen sind bisher über das Stadium des Tierexperiments nicht weiter etabliert worden und gelten bisher als nicht am Menschen durchführbar.</p>
<p>9. Wesentlicher Inhalt und Ergebnisse der vorangegangenen Studien/Anwendungen der in der Studie zu prüfenden Produkte</p>	<p>Am Oskar Ziethen Krankenhaus, Sana Kliniken Lichtenberg, sind bisher 10 transvaginal assistierte CCEs als empirische Phase einer geplanten Studie erfolgreich durchgeführt worden (Anlage 8). Weltweit ca. 30 (20 Fälle (1 Fall publiziert) im Israeliten Krankenhaus Hamburg, Dr. Carsten Zornig, persönliche Information; 4 Fälle von Dr. Zorron, University Hospital Teresopolis, Rio de Janeiro, Brasilien). Es gibt außerdem einen Einzelfallbericht einer komplett transvaginal operierten und entfernten Gallenblase von Dr. Marescaux, Hôpitaux-Universitaires, Strasbourg, Frankreich)</p> <p>Die transvaginal assistierte CCE ist eine technisch machbare Methode und beruht auf der Nutzung eines durch die Gynäkologie seit Jahrzehnten genutzten operativen Zugangsweges (Kolpotomie = Eröffnung des hinteren Scheidengewölbes) [3]. Dieser Zugangsweg wird durch die transvaginal assistierte CCE für die abdominelle Chirurgie erschlossen. Die Akzeptanz bei den weiblichen Patienten ist hoch. Komplikationen sowie Residuen der Kolpotomie sind an mehr als 5000 Patientinnen weltweit untersucht. Die Methode kann im Prinzip als komplikationslos und ohne Folgen für die Sexualfunktion beschrieben werden. Die bisher transvaginal assistiert operierten Fälle zeigen ein ähnliches postoperatives Ergebnis wie die konventionell laparoskopische CCE.</p>
<p>10. Beschreibung der vorgesehenen Maßnahmen/Untersuchungsmethoden und eventuelle Abweichungen von den in der med. Praxis üblichen Maßnahmen/Untersuchungen (was ist „Routine“, was wird davon abweichend in der Studie gemacht?)</p>	<p>Randomisierte doppel-blinde Studie (Patient und Nachuntersucher wissen nicht was operiert wurde). Patient wird für beide Operationsverfahren aufgeklärt und vorbereitet, Randomisierung erfolgt im Operationsraum unter Narkose. Präoperative Erfassung vorbestehender Schmerzen durch VAS und Lungenfunktionsprüfung. Vor Narkose-Einleitung Antibiose standardisiert Cefuroxim und Clont. Das sterile Abwaschen erfolgt im typischen Verteilungsmuster wie für die konventionelle lap. CCE. Intraoperativ standardisierte Narkose. 5 mg Dipidolor + 2g Novaminsulfon nach Hautnaht vor Extubation. Nach Beendigung der Operation werden sterile Pflaster/ Verbände im üblichen</p>

	Verteilungsmuster für die konventionelle laparoskopische CCE verwendet. Alle Patientinnen erhalten einen vaginalen Tampon. Keine Lokalanästhetika. Das obligatorische Gespräch mit dem Operateur findet erst nach der zweiten Nachuntersuchung statt (Entblindung). In den beiden Nachuntersuchungen (2. + 7. postop. Tag) werden postoperative Schmerzen und Komplikationen untersucht. Messung der intra- und postoperativen Cytokinaktivierung (Vergleich zu präop), Routinelabor postop. Tag 2, Routinesonographie postop. Tag 2, Lungenfunktionstest präop sowie am 1. und 2. postoperativen Tag.
11. Bewertung und Abwägung der vorhersehbaren Risiken und Nachteile der Studienteilnahme gegenüber dem erwarteten Nutzen für die Studienteilnehmer und zukünftig erkrankte Personen (Nutzen-Risiko-Abwägung)	Bei der transvaginal assistierten CCE ist mit einer geringeren Wundinfektionsrate, ähnlichem oder geringerem Schmerzspektrum sowie einer früheren Mobilisierung und Aufnahme der Werktaetigkeit/Freizeitaktivitäten zu rechnen. Die Gallenblasenentfernung durch das hintere Scheidengewölbe ist erheblich atraumatischer und komplikationsloser im Vergleich zur Entfernung der Gallenblase durch die Bauchdecke. Die Ergonomie für den „Kameramann“/Assistenten scheint deutlich besser im Vgl. zur üblichen Positionierung des Assistenten bei der konv. lap. CCE.
a. Voraussehbarer therapeutischer Nutzen für die Studienteilnehmer (individueller Nutzen für den einzelnen Patienten)	Besseres postoperatives Ergebnis für Schmerzen, Kosmetik, Wiederaufnahme von Aktivitäten, geringere Rate an Wundinfektionen bei transvaginal assistierter CCE
b. Voraussehbarer medizinischer Nutzen für zukünftig erkrankte Personen (Gruppennutzen)	Reduzierung der Inzidenz von Trokarhernien, volkswirtschaftlich günstigere Entwicklung durch reduzierte Komplikationen
c. Risiken und Belastungen für die Studienteilnehmer (alle im Einzelnen auflisten)	Umstieg von transvaginal assistierter CCE auf konventionell laparoskopische CCE oder konventionell offene CCE, Risiken sonst wie bei laparoskopischer CCE, möglicherweise erhöhte Rate von Darmperforationen. Allerdings zeigen gynäkologische Studien die das hintere Scheidengewölbe als operativen Zugangsweg untersuchten, keine erhöhte Rate an Darmperforationen im Vgl. zur transabdominellen Operation (z.B. Pfannenstiel-Schnitt)
12. Maßnahmen zur Risikobeherrschung	Einschätzung der intraabdominellen Verhältnisse (insbesondere Verwachsungen) durch subumbilikale Laparoskopie mit 5 mm Optik. Heranführen des vaginalen Ports mit Hilfe der 5 mm Optik subumbilikal (Rendevoustechnik). Umstieg auf offene Operation bei intraoperativen Komplikationen. Un-blinding bei Umstieg auf offene Operation, andere Operation, intra- oder postoperativen Komplikationen wie transfusionspflichtige Nachblutung oder Re-Intubation.
13. Abbruchkriterien	Erhöhte Inzidenz von Darmperforationen, Blutungen, Steinverlust, Gallenblasenperforation, postoperativen Komplikationen wie Ileus.

14. Anzahl, Alter und Geschlecht der betroffenen Personen	44 Patientinnen pro Gruppe (Randomisierung bis beide Gruppen eine Mindeststärke von 44 Teilnehmern erreicht haben). Alter: Volljährigkeit
15. Statistische Planung und Angabe sowie biometrische Begründung der Fallzahlen und <u>Unterschrift des/der Statistikers/Statisterikin</u>	Die Fallzahlplanung erfolgt auf der Basis einer nicht-metrischen Zielgröße (VAS), die in diesem Fall als kontinuierliches Merkmal behandelt wurde. Ergebnis der Fallzahlplanung: Bei einer gemeinsamen Standardabweichung (gleiche Stichprobenumfänge) von 1.87, einem Delta (klinisch irrelevante Abweichung) von 1, einem Alpha = 5% und einer Power von 80 % werden 44 Patienten pro Gruppe benötigt. Dipl.-Soz. H. Orawa, Institut für Biometrie, Charité (siehe e-mail in der Anlage 2)
16. a. Darlegung und ggf. Erläuterung der Ein- und Ausschlusskriterien	<u>Ausschlusskriterien:</u> Wunsch der Patientin, zu erwartender Verwachsungsbauch nach schweren Voroperationen, Notfalleingriff, akute Cholezystitis, bekannte Choledocholithiasis, Malignomverdacht, Teilnahme an anderer Studie, Vorliegen einer floriden vaginalen Infektion, Ablehnung der obligaten präoperativen gynäkologischen Untersuchung, Schwangerschaft, Unfähigkeit zur Zustimmungserklärung, sonographischer Hinweis auf Gallenblasenempyem oder präoperative Gallenblasenruptur, ASA IV, Leber- oder Gerinnungsstörungen, größere vorhergehende abdominelle wie z.B. Darmresektion; Endometriose. <u>Einschlusskriterien:</u> symptomatische Cholezystolithiasis, Wunsch der Patientin, Fähigkeit zur Einwilligung und vorliegende Einverständniserklärung
b. Teilnehmerinformation (wer diese mündlich erteilt und Angabe, wie viel Zeit zwischen Aufklärung und Einwilligung verbleibt, ansonsten Verweis auf deren Inhalt als Anlage möglich)	Siehe Anlage 9 + 10 Patienteninformation, Aufklärung durch Ärzte der Klinik für Allgemeinchirurgie, i.d.R. innerhalb der Einweisungssprechstunde. Routinemäßig mind. 24h zwischen Aufklärung und Eingriff.
c. Einwilligungserklärung (Verweis auf deren Inhalt als Anlage möglich)	Siehe Anlage 11
d. Ggf. Information und Einwilligung des gesetzlichen Vertreters (ggf. auch Beschreibung des Verfahrens zur Einrichtung einer gerichtlichen Betreuung)	Entfällt
17. Maßnahmen zur Gewinnung von Studienteilnehmern (Aushang ?, Zeitungsannoncen? Etc.)	Zeitungsannonce, Informationsveranstaltung für Hausärzte und Gynäkologen, Homepage der Klinik
18. Ggf. Grund für die Einbeziehung und Darlegung des therapeutischen Nutzens für Personen, die minderjährig und/oder nicht einwilligungsfähig sind.	Entfällt
19. Beziehung zwischen Studienteilnehmer und Studienarzt/-ärztin (Ist der Studienarzt zugleich der behandelnde Arzt?)	Ja, Studienarzt ist behandelnder Arzt, Prüfarzt für postoperative Analgesie und VAS Score ist Arzt einer anderen Abteilung (Frau Dr. Lippkowski, Gynäkologie, Sana Klinikum Berlin)

20. Erklärung zur Einbeziehung möglicherweise vom Sponsor oder Studienarzt abhängiger Personen	Geräte werden von Industrie zur Verfügung gestellt.
21. Maßnahmen, die eine Feststellung zulassen, ob ein Studienteilnehmer an mehreren Studien zugleich oder vor Ablauf einer in der vorangegangenen Studie festgelegten Frist teilnimmt.	Siehe Ausschlußkriterien
22. Ggf.: Honorierung bzw. Kostenerstattung der Studienteilnehmer (Höhe, wofür soll gezahlt werden ?)	Entfällt
23. Ggf.: Plan für die Weiterbehandlung und medizinische Betreuung der betroffenen Personen nach dem Ende der Studie	Entfällt
24. Ggf.: Versicherung der Studienteilnehmer (Versicherungsbestätigung und Versicherungsbedingungen, Versicherer, Versicherungsumfang, Versicherungsdauer)	Siehe Anlage 3
25. Ggf.: Dokumentationsverfahren (Verweis auf CRF-Bögen möglich)	SF-36, GIQOL Fragebögen, klinikeigene Labordatenbank und SAP
26. Ggf.: Beschreibung, wie der Gesundheitszustand gesunder betroffener Personen dokumentiert werden soll.	Keine gesunde Kontrollgruppe
27. Ggf.: Methoden, unerwünschte Ereignisse festzustellen, zu dokumentieren und mitzuteilen (wann, von wem und wie??)	Dokumentation prä- und postoperativer Komplikationen in der Patientenakte, Dokumentation intraoperativer Komplikationen im Operationsbericht.
28. Vorgehen zum Schutz der Geheimhaltung der gespeicherten Daten, Dokumente und ggf. Proben. Darlegung der Verschlüsselung der Daten von Studienteilnehmern (<i>bitte nicht Initialen und Geburtsdatum als Codierungsschema verwenden!</i>)	Anonymisierung mit Pseudonymen wie die fortlaufende Studiennummer und die Krankenhaus Fallnummer. Gespeicherte Daten beinhalten: Demographie, bisherige Krankheitsgeschichte, Medikation, Voroperationen, Labordaten, Ergebnisse bildgebender Verfahren, prä- und postoperative Klinik, Daten der Nachfolgeuntersuchungen
29. Erklärung zur Einhaltung des Datenschutzes	Siehe Anlage 4
30. Namen und Anschriften der Einrichtungen, die als Studienzentrum oder Studienlabor in die Studie eingebunden sind, sowie der Studienleiter und die Studienärzte	Sana Klinikum Lichtenberg Oskar Ziethen Krankenhaus Abteilung für Allgemein- und Visceralchirurgie Prof. K. Gellert Fanningerstr. 22 10365 Berlin Studienleiter: Dr. Dr. Borchert, Dr. J. Burghardt Studiendurchführung: M. Federlein Anträge und Finanzen: Dr. D. Borchert Unabhängige Nachuntersuchung/Prüfarzt: Frau Dr.

	Andrea Lippkowski, Gynäkologie, Sana Klinikum
31. Angaben zur Eignung der Prüfstelle, insbesondere zur Angemessenheit der dort vorhandenen Mittel und Einrichtungen sowie des zur Durchführung der klinischen Prüfung zur Verfügung stehenden Personals und zu Erfahrungen in der Durchführung ähnlicher Studien	Entfällt
32. Vereinbarung über den Zugang des Prüfers/Hauptprüfers/Leiter der klinischen Prüfung, zu den Daten und den Grundsätzen über die Publikation	Eintrag bei Eudra CT http://eurdract.emea.europa.eu/ Durchführung und Publikation nach CONSORT Richtlinien (minimum set for reporting of RCTs) http://www.consort-statement.org/
33. Angaben zur Finanzierung der Studie (wir verweisen auf § 263 StGB hin)	Finanzierung in Form von Material und Instrumenten durch die Firma Olympus, siehe Anlage 7
a. Finanzierungsquelle (Name und Sitz)	Sponsorensuche wird über ein Symposium im April 2008 realisiert
b. Höhe der kalkulierten Kosten pro Teilnehmer und insgesamt	Die Fälle werden im Rahmen der Regelversorgung abgerechnet. Entstehende Mehrkosten durch den Einsatz der gynäkologischen Abteilung für die Kolpotomie, Vor- und Nachuntersuchung werden krankenhausintern im Rahmen der Fallpauschale verrechnet. Kosten für die Studie beinhalten den Erwerb der Fragebögen zur Lebensqualität (SF-36 260.- Euro für 200 Fragebögen + Handbuch zur Auswertung; der GIQOL Fragebogen wurde von Prof. Eypasch kostenlos zur Verfügung gestellt), Druck- und Portokosten für Patienteninformation und Fragebögen zum follow-up. Die Druck- und Portokosten belaufen sich auf etwa 500.- Euro und werden von der Klinikumsverwaltung getragen. Kosten für statistische Auswertungen und Software (SPSS, Reference Manager) betragen geschätzt 2000.- Euro. Hier ist die Finanzierung durch einen Sponsor angestrebt.
c. Höhe der Kostenerstattung pro Teilnehmer und insgesamt	Entfällt

Application to the ethics committee for a medical-scientific project, which does not entail the clinical investigation of a therapeutic drug

1. title of the study	Transvaginal cholecystectomy vs. conventional laparoscopic cholecystectomy
2. ethics committee – application number	<i>(will be assigned by the ethics committee)</i>
3. decisions of other ethics committees on the same application	
4. study topic and aims (hypothesis, main and secondary hypothesis as well as primary and secondary endpoints)	Comparison of transvaginal vs. conventional laparoscopic CCE. Investigation of morbidity and mortality, complications, postoperative pain, hospital stay, costs, surgical time, quality of life (combination of SF-36 and Gastrointestinal Quality of Life Questionnaire according to Prof. Eypasch, Köln (GIQoL) annexe 5 and 6)). Long term follow up (> 12 month): incidence of trocar hernia
5. Reasoning of the study	Transvaginal CCE is a new approach to surgical therapy. This procedure represents a distinct form of therapy and demarcates the transition of laparoscopic surgery to surgery using natural orifices (NOTES natural orifices transluminal endoscopic surgery). [1,2]
6. The following law applies a) Medical products law – according to § 20 MPG (instruments used do not have similar properties to other instruments already in use or instrument already in use but investigation of different indication or additional invasive or otherwise burdensome investigations are aimed for) or -according § 23 MPG ? b) Radiation protection order § 23 c) Röntgen order § 28 a d) Genetic engineering law e) Data protection law	e) Anonymity of data has to be guaranteed. Pseudoanonymisation through hospital identifier case number. Annexe 1: Statement of Mr C. von Dewitz, LaGeSo, Berlin (Berlin health authority)
7. if applicable: name and characterisation of instruments under investigation (e.g. instruments in MPG-studies; please submit information)	Instruments used are standard laparoscopic equipment. For both procedures a standard surgical set of instruments will be used. Specification of instruments as follows. Olympus light projector CLV-180, Exera camera, light projector CLV-S40 with Visera camera, insufflators UHI-3, 5 mm videocamera 30°, 10 mm videocamera 30°long version, forceps long, 5 mm atraumatic trocar Ethicon Excel, 12 mm atraumatic trocar long Ethicon Excel, 5 mm titan-clip applicator Ethicon, monopolar electro-hook and a 5 mm dissector Aesculap
8. important results of pre-clinical tests or reasons for not doing preclinical tests	Preclinical evaluation of the NOTES concept has been conducted in many animal studies. Instruments used represent those already in use of conventional laparoscopy and flexible endoscopy. So far transgastric, transrectal, transvesical (through the urinary bladder) and other modes of access have been studied in animals. Surgical procedures through natural orifices are established in neurosurgery, trauma surgery, ENT surgery. Particularly flexible endoscopy has not gained momentum through animal experiments. Important concepts such as transgastric

	and transrectal intraabdominal procedures have only been used in animal studies so far and are not accepted for surgical procedures in human beings.
9. Essential content and results of previous studies/usage of products under investigation	<p>At Oskar Ziethen Hospital, Sana Hospitals Lichtenberg, so far 10 transvaginally assisted CCEs have been successfully accomplished as an empiric phase of a planned study (annexe 8). Worldwide to date approximately 30 (20 cases (one case published) at Israelite Hospital Hamburg, Dr. Carsten Zornig, personal information; four cases Dr Zorron University Hospitals Teresopolis, Rio de Janeiro, Brasil). Moreover a casereport exists of a pure transvaginal NOTES cholecystectomy from Dr. Marescaux, University Hospital, Strasbourg, France.</p> <p>Transvaginal CCE is a technical feasible method and uses access to the abdomen that has been been established in gynecology for decades (colpotomy=opening of the posterior vaginal fornix) [3]. This access will be explored for use in general surgery by way of transvaginal CCE. Acceptance among female patients is high. Complications as well as residues of colpotomy have been investigated on more than 5000 patients worldwide. This method can be principally described as without complications and without consequences for sexual function. Cases operated on so far show similar postoperative results compared to conventional laparoscopic CCE.</p>
10. Description of planned intervention/diagnostic test and likely deviation from routine clinical practice/diagnostic test (what is "routine", what deviation from this routine does the study aim for?)	<p>Randomised double-blind study (patient and postoperative investigator do not know type of intervention). The patient is prepared for both surgical strategies; randomization follows on entering the operation room under general anesthesia. Preoperative capture of preexisting pain through VAS (visual analogue scale) and lung function testing. Prior to induction of general anesthesia standard antibiotics Cefuroxim and Clont will be given. Sterile preparation and cover follows the standard procedure for conventional laparoscopic CCE. Intraoperative standard protocol for general anesthesia. 5 mg Dipidolor and 2 gr Metamizol after skin stitches and prior to extubation. At the end of the surgical procedure sterile dressing is applied as for standard laparoscopic CCE. All patients receive vaginal tamponade. No local infiltration analgesia of wounds. The compulsory postoperative information conversation between surgeon and patient is scheduled after the second postoperative clinical investigation (unblinding). In both postoperative clinical investigations (2. + 7. postoperative day) postoperative pain and complications will be assessed. Measurement of intra- and postoperative cytokine-activation (comparison to preoperative values). Routine blood tests on postoperative day 2. Routine ultrasound postoperative day 2. Lung function test preoperative as well as on day 1 and day 2 postoperatively.</p>

11. Appraisal and consideration of predictable risks and disadvantages for participants in view of likely benefit for participants and future patients (risk-benefit-assessment)	It is estimated that transvaginal CCE results in a reduced rate of wound infections and similar or reduced spectrum of postoperative pain, early postoperative mobilization and return to work/leisure activity. Removal of the gallbladder through a posterior colpotomy is far less traumatic and less complicated compared to the removal of the gallbladder through the abdominal wall. Surgical ergonomics for the assistant seems to be better compared to positioning of the assistant in conventional laparoscopic CCE.
a. Predictable therapeutic benefit for participants (individual benefit for the individual patient)	Less postoperative pain, better cosmetics and earlier uptake of daily activity, reduced rate of wound infection with transvaginally assisted CCE
b. Predictable medical benefit for future patients (group benefit)	Reduced incidence of trocar hernia, reduced costs with less postoperative complications
c. Risks and burden for participants (list burden individually)	Conversion from transvaginal CCE to conventional laparoscopic CCE or open conventional CCE, risks are similar to conventional laparoscopic CCE, possibly increased rate of bowel perforation. But gynecological studies show, that posterior colpotomy does not result in an increased rate of bowel perforations compared to transabdominal surgical access (e.g. Pfannenstiehl-incision)
12. Provisions of risk reduction	Assessment of intraabdominal situation (in particular intraabdominal adhesions) through subumbilical 5 mm laparoscopy. Introduction of the vaginal trocar under control of the subumbilical 5 mm camera (rendezvous-technique). Conversion to conventional open surgery in case of intraoperative complications. Unblinding in case of open surgery, other surgical procedures performed as could preoperatively expected, intra- or postoperative complications like need for blood transfusion or re-intubation.
13. Stop criteria	Increased incidence of bowel perforation, intraoperative bleeding, perforation of the gallbladder, loss of gallbladder stones and postoperative complications such as ileus.
14. Number, age and sex of participants	44 patients in each group (<i>randomisation until both groups reach a minimum size of 44 participants</i>), age: over 18 years
15. Statistical planning and information on biostatistics reasoning for patient numbers as well as signature of biostatistics institution	Numbers for this study were calculated on the basis of a non-metric measure (VAS visual analogue scale), which in this study was assessed as a continuous variable. Results of calculation: standard deviation 1.87 (same sample size of groups), delta (clinically relevant deviation) of 1, alpha at 5% and a power of 80%, there will be 44 patients needed per group. Dipl. Soz. H. Orawa, Institute of Biostatistics, Charité (view e-mail in addendum 2)

<p>16. a. Describe and explain in- and exclusion criteria</p>	<p><u>Exclusion criteria:</u> patient wish, expected abdominal adhesions after previous abdominal surgery, emergency surgery, acute cholecystitis, known choledocholithiasis, suspected malignancy, participation in other studies, acute vaginal infection, patient denies preoperative gynecological investigation, pregnancy, unable to informed consent, preoperative occurrence of gallbladder empyema or preoperative rupture of the gallbladder <u>Inclusion criteria:</u> symptomatic cholecystolithiasis, patient wish, able to informed consent and written informed consent signed</p>
<p>b. participant information (who will explain the study and how much time does the patient get between full study information and informed consent, you might refer to content of the written participant information in the addendum)</p>	<p>See annexe 9 + 10 patient information. Study will be explained to patient through members of the Department of General Surgery. Discussion of the study will generally be realized in the outpatient clinics within the preoperative patient appointment. Generally at least 24 hours between patient information and surgical procedure.</p>
<p>c. informed consent (you might add the informed consent as a separate file)</p>	<p>See annexe 11</p>
<p>d. if applicable information and informed consent of parents or patient carer (if needed describe procedure for legal protection of patient)</p>	<p>Does not apply</p>
<p>17. How will the study be advertised (displays, newspaper? etc.)</p>	<p>Newspaper announcement, information meeting for general practitioners and gynecologists, hospital homepage (<i>none was ever realized</i>)</p>
<p>18. if applicable: Reason for including persons, who are unable to consent</p>	<p>Does not apply</p>
<p>19. Relationship of participants and doctors involved in the study (Are doctors involved in the study are also involved in therapy of these patients?)</p>	<p>Yes, coordinating doctor/surgeon is involved in therapy of patients, assessment of postoperative analgesia and VAS score is a doctor of department not involved in the study(Dr. Lippkowski, Department of Gynecology, Sana Hospitals Berlin) (<i>this proved to be not feasible, pain assessment by nurses and study nurse, information on the surgical procedure and theatre notes were kept away from the nurses documents postoperatively, nurses unable to access hospital information system for specified study patients</i>)</p>
<p>20. Description of individuals that could be influenced by the study sponsor or by the coordinating doctor</p>	<p>Instruments used in this study will be provided by industry.</p>
<p>21. Provisions taken to analyze concomitant participation of participants in other studies within the time limit set by this study</p>	<p>See exclusion criteria</p>
<p>22. if applicable: Reward or reimbursement of participants (how much, what exactly is going to be reimbursed ?)</p>	<p>Does not apply</p>

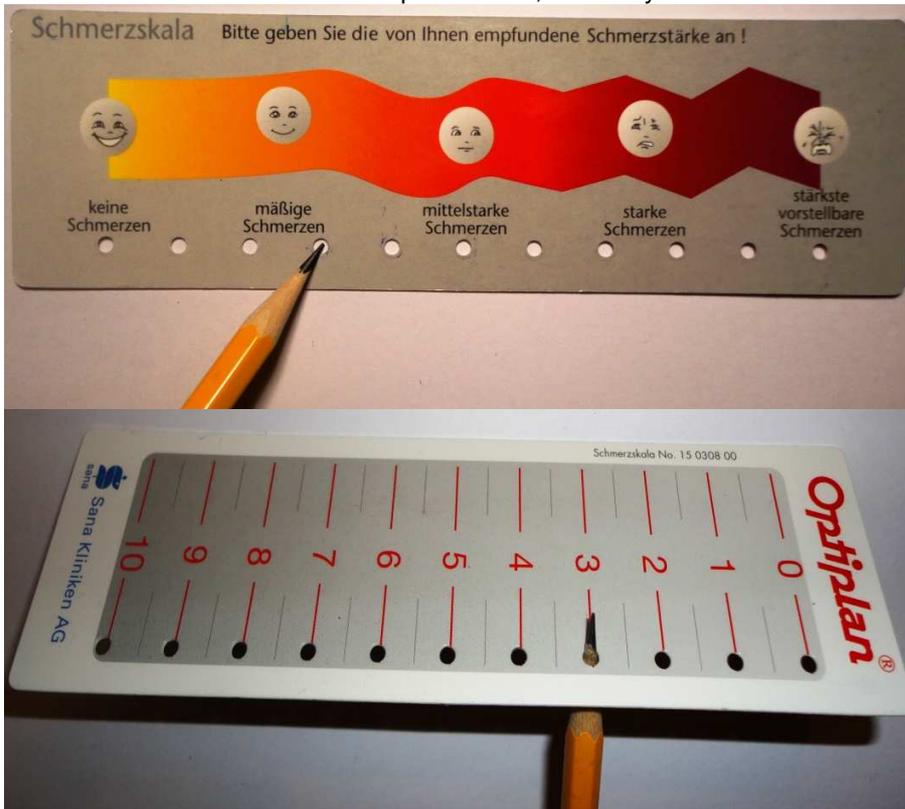
23. if applicable: Care for participants after the study ended	Does not apply
24. if applicable: insurance of participants (insurance documents and conditions, insurance company, insurance cover and duration)	See annexe 3
25. if applicable: documentation system (you might want to refer to CRF documents)	SF-36, GIQoL, laboratory data from hospital information system and SAP
26. if applicable: description of documentation of healthy control group	No healthy control group
27. if applicable: methods for capturing, documentation, and announcement of unwanted events (when, who, and how?)	Documentation of pre- and postoperative complications in patient files, documentation of intraoperative complications in surgical notes
28. How will saved data and documents be protected, explain anonymisation of participant data? (please do not use participants initial or date of birth for anonymisation!)	Anonymisation through pseudonym like continuous study number and hospital identifier number. Saved data include: demographics, patient history, medication, previous operations, laboratory data, results of radiological images, results of microbiology and histopathology, pre- and postoperative clinical information, data of postoperative investigations
29. Statement on safeguarding of data protection	See annexe 4
30. Name and address of institutions, that are involved as study centre and study laboratory, study coordinator and doctors involved in the study	Sana Klinikum Lichtenberg Oskar Ziethen Krankenhaus Abteilung für Allgemein- und Visceralchirurgie Prof. K. Gellert Fanningerstr. 22 10365 Berlin Study coordination: Dr. D. Borchert, Dr. J. Burghardt Lead through Study : M. Federlein Applications and finances: Dr. D. Borchert Independent postoperative clinical examination: Mrs. Dr. Andrea Lippkowski, Gynecology, Sana Hospitals
31. Information on the reference centre overseeing the research, particularly appropriateness of provisions, personnel, and experience in clinical research	Does not apply
32. Agreement on accessibility of controller/main controller/lead of clinical controlling for scrutinizing data and principles of publication	Application to Eudra CT http://eudract.emea.europa.eu/ (study was instead published at ISRCTN) Coordinating and reporting study according CONSORT guidelines (minimum set for reporting of RCTs) http://www.consort-statement.org/
33. financing of the study (we refer to § 263 StGB, german criminal law)	Financial support realizes through instruments and single-use material from Olympus Inc., see annexe 7

a. Name and address of financing institution	Study sponsors will be recruited via symposium in April 2008 <i>(not needed and not realized)</i>
b. amount of costs per participant and total costs	Costs incurred through treating patients are reimbursed by their respective insurance companies. Additional costs that will occur through involvement of the department of gynecology for colpotomy, pre- and postoperative investigations will be reimbursed by interdepartmental compensation via case based lump sum. Costs of the study include quality of life questionnaires (SF-36 260 Euros for 200 questionnaire + instructions for analysis; GIQoL questionnaire has been supplied free of charge by Prof. Eypasch), costs for printing patient information, copies and mail post are estimated at 500 Euros and will be covered by the hospital administration. Costs for statistical analysis and software (SPSS, Reference Manager) are estimated at 2000 Euros. A sponsor for this sum will be looked for. <i>(not realized)</i>
c. reimbursement of individual study participants and total costs	Does not apply

Reference List

- [1] Marescaux J, Dallemagne B, Perretta S, Wattiez A, Mutter D, Coumaros D. Surgery without scars: report of transluminal cholecystectomy in a human being. *Arch Surg* 2007; 142(9):823-826.
- [2] Benhidjeb T, Witzel K, Barlehner E, Stark M. The natural orifice surgery concept. Vision and rationale for a paradigm shift. *Chirurg* 2007; 78(6):537-542.
- [3] Leodolter S. Ernst Wertheim, oder zum Stellenwert der EBM beim Zervixkarzinom. *Zentralbl Gynäkol* 2006;(128):97-103.

NRS/VAS scale used in Sana Hospitals Berlin, Germany



Four trocar standard laparoscopic cholecystectomy dressing:



22. APR. 2008

Charité | 10117 Berlin

Herrn Professor

Dr. med. K. Gellert

Klinik für Allgemein- und Visceralchirurgie

Sana Klinikum Lichtenberg

Oskar-Ziethen-Krankenhaus

Fanningerstraße 32

10365 Berlin

Ethikkommission

Ethikausschuss I am Campus Charité - Mitte

Vorsitzender: Prof. Dr. R. Uebelhack

Geschäftsführung: Katja Orzechowski
ethikkommission@charite.de

Korrespondenzadresse: Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Tel.: 030/450-517222
Fax: 030/450-517952

www.charite.de/ethikkommission

cc: Dr. Borchert

Datum: 16.04.08

TV-CCE (transvaginal assistierte Cholecystektomie vs. konventionell laparoskopische Cholecystektomie)

Antragsnummer: EA1/035/08

Vorgang vom 10.04.08, Eingang am 16.04.08

Sehr geehrter Herr Professor Gellert,

hiermit bestätigen wir Ihnen den Eingang des Schreibens von Herrn Dr. Borchert vom 10.04.08 mit folgenden Anlagen:

- geänderter Antragstext vom 10.04.08
- geänderte Patienteninformation vom 10.04.08
- geänderte Einwilligungserklärung vom 10.04.08

Die Auflagen laut Votum vom 11.03.08 sind somit erfüllt. Wir wünschen viel Erfolg bei der Durchführung o.g. Studie.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. R. Uebelhack

Vorsitzender